

UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER - TOULOUSE III

U. E. R. DES SCIENCES MÉDICALES

ANNÉE 1973

N°136

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU TRAITEMENT DES LEUCÉMIES MYÉLOBLASTIQUES AIGUES

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

DIPLOME D'ÉTAT

Présentée et soutenue publiquement en Février 1973

par

Paul LIARTE

Membres du Jury

MM. GADRAT

Président

MONNIER

FEDOU

RIBAUT

Assesseurs

ALBAREDE

Suppléant

UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER - TOULOUSE III

U. E. R. DES SCIENCES MÉDICALES

ANNÉE 1973

N°136

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU TRAITEMENT DES LEUCÉMIES MYÉLOBLASTIQUES AIGUES

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

DIPLOME D'ÉTAT

Présentée et soutenue publiquement en Février 1973

par

Paul LIARTE

Membres du Jury	{	MM. GADRAT	{	<i>Président</i>
		MONNIER		<i>Assesseurs</i>
		FEDOU		
		RIBAUT		
		ALBAREDE		<i>Suppléant</i>

M. LARENG
M. MATHIS
M. MARTIN
M. MOUNIQ

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MEDICALES

M. ENJALBERT

Doyen honoraire M. LAZORTHES

Professeur honoraire	M. BOUISSET
Professeur honoraire	M. CALMETTES
Professeur honoraire	M. THOMAS
Professeur honoraire	M. LAGROT
Professeur honoraire	M. DESFORGES-MERIEL
Professeur honoraire	M. FABRE P
Professeur honoraire	M. JAHIER

Anatomie Pathologique	M. FABRE Jacques	Purpan
Anatomie Appliquée	A. LARENG L.	Purpan
Anesthésie et Réanimation	Mme ENJALBERT	Rangueil
Bactériologie	M. AUVERGNAI	Purpan
Biophysique Médicale A	M. BRU	Rangueil
Biophysique Médicale B	M. CALAZEL	Rangueil
Cardiologie Clinique et Expérimentale	M. VALDIGUIE P	Purpan
Chimie Biologique	M. MARQUES	Rangueil
Electro-Radiologie	M. BROUSSY Jean	Purpan
Embryologie Générale	M. RUFFIE Jacques	Purpan
Hématologie	M. BIMES	Rangueil
Histologie	M. DENARD	Purpan
Hygiène, Thérapeutique et Climatologie	M. MONNIER	Purpan
Hygiène et Médecine Sociale	M. DUCOS	Purpan
Immunologie	M. PLANQUES	Purpan
Médecine Légale et Médecine du Travail	M. DAMBRIN	Purpan
Pathologie Chirurgicale	M. BOULARD	Purpan
Pathologie Générale et Médecine Expérimentale	M. RIBAUT	Purpan
Pathologie Médicale	M. LAPORTE Yves	Rangueil
Physiologie	M. BAISETT	Rangueil
Physiologie Appliquée et Pharmacologie	M. LAPORTE Jacques	Purpan
Sémiologie et Clinique Médicale	M. DARNAUD	Rangueil
Thérapeutique		

Oto-Rhino-Laryngologie	M. CLAUX	Rangueil
Physiologie	M. MONTASTRUC	Rangueil
Physiologie	M. BESSOU	Purpan
Pneumo-Physiologie	M. MIGUERES	Rangueil

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique	M. FABRE Jean	Purpan	Médecine Générale et Thérapeutique	M. BOLLINELLI	Purpan
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme LARENG M.B.	Purpan	Médecine Générale	M. ARLET	Rangueil
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIE Pierre	Rangueil	Pédiatrie	M. DALOUS	Purpan
Carcinologie	M. ESTRADÉ	Purpan	Neuro-Chirurgie	M. ESPAGNO Jacques	Purpan
Chirurgie Générale	M. SARRAZIN	Rangueil	Psychiatrie	M. GAYRAL	Purpan
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. ESCHAPASSE	Purpan	Médecine Générale Thérapeutique	M. SUC	Rangueil
Electro-Radiologie	M. PONS	Purpan	Pédiatrie	M. REGNIER	Purpan
Electro-Radiologie	M. ROULLEAU	Rangueil	Médecine Générale	M. RIBET	Rangueil

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie et Organogénèse	M. JUSKIEWENSKI	Rangueil	Médecine du Travail	M. PUJOL M.	Purpan
Anesthésiologie	M. VIRENQUE C.	Rangueil	Néphrologie	M. CONTE Jean	Purpan
Bactériologie-Virologie	Mme DIDIER	Rangueil	Neurochirurgie	M. LAZORTHES Y.	Rangueil
Biophysique	M. REGIS	Rangueil	Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie		
Biophysique	M. GUIRAUD R.	Purpan	plastique		
Cardiologie	M. BOUNHOURE	Rangueil	Parasitologie	M. UTHEZA Guy	Rangueil
Chirurgie Générale	M. ESCAT Jean	Rangueil	Pédiatrie Génétique Médicale	M. ROCHICCIOLI	Rangueil
Chirurgie Générale	M. COSTAGLIOLA	Purpan	Pneumo-Phtisiologie	M. ALBAREDE J.L.	Purpan
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. PUEL	Rangueil	Pneumo-Phtisiologie	M. JOVER	Rangueil
Dermatologie, Vénérologie	M. DUPRE	Rangueil	Physiologie	M. GERAL J.P.	Rangueil
Gynécologie et Obstétrique	M. PONTONNIER Georges	Rangueil	Physiologie	M. PAGES B.	Purpan
Histologie, Embryologie, Cytogénétique	M. SOLEILHAVOUP	Purpan	Radiologie	M. COMBES P.	Purpan
Immunologie, Hématologie, Maladies du Sang			Rhumatologie	M. FOURNIE A.	Purpan
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BIERME R.	Rangueil	Thérapeutique, Réanimation Médicale,		
Médecine Interne	M. BES	Rangueil	Rééducation fonctionnelle et Hydrologie	M. SALVADOR M.	Purpan
Médecine Interne	M. FEDOU R.	Purpan	Urologie	M. PONTONNIER Francis	Purpan
Médecine Légale	M. LE TALLEC	Rangueil			
	M. GREZES-RUEFF	Purpan			

AGREGES

Chirurgie Générale	M. GAUBERT	Purpan	Ophthalmologie	M. BEC	Purpan
--------------------	------------	--------	----------------	--------	--------

AGREGES LIBRES

Chirurgie Générale	M. SOUQUET	Purpan	Pathologie Expérimentale	M. GLEIZES	Purpan
Pathologie Chirurgicale	M. DIEULAFE	Rangueil	Obstétrique	M. ESPAGNO G.	Rangueil

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Psychiatrie	M. LABOUCARIE	Purpan
-------------	---------------	--------

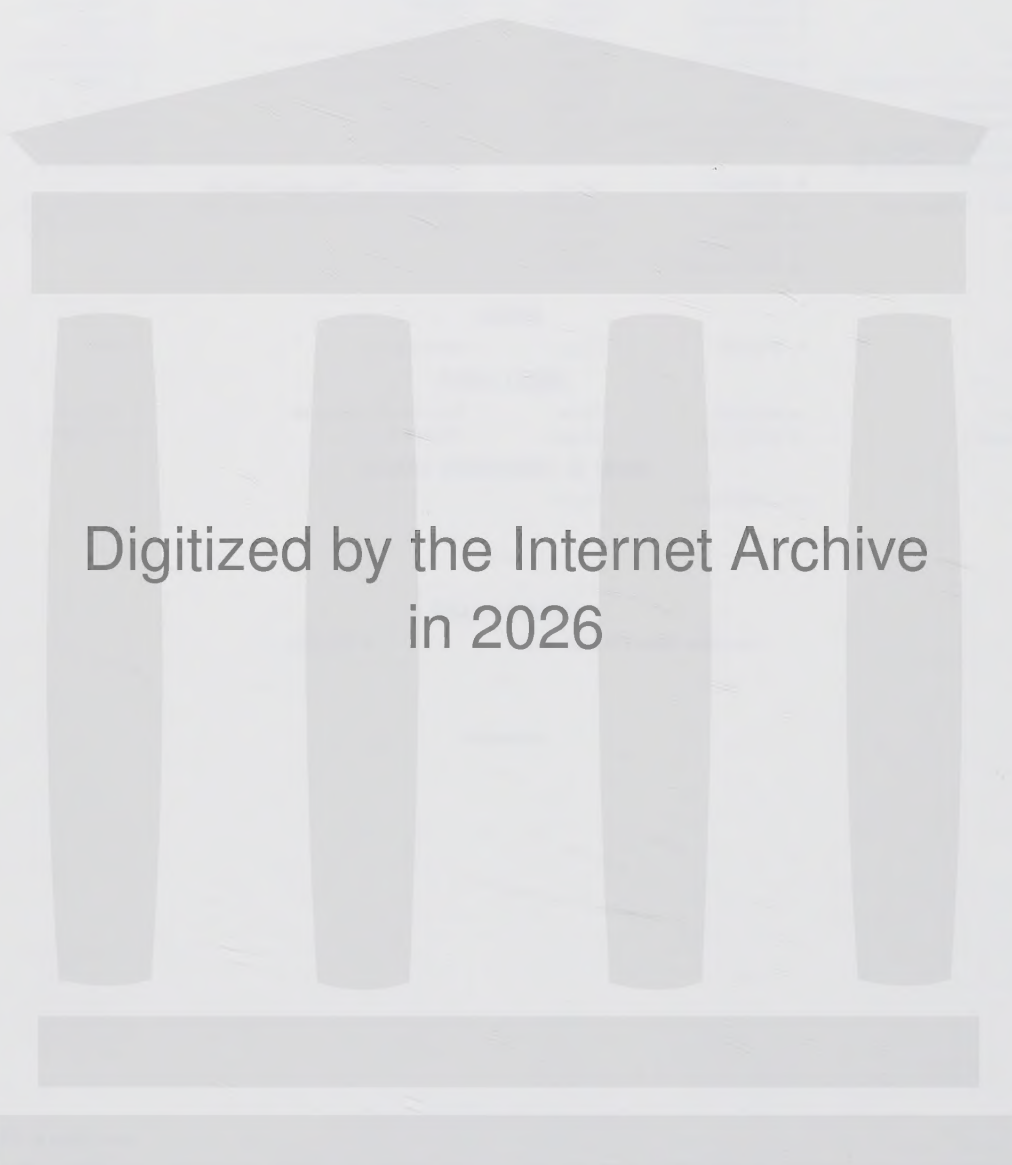
ADMINISTRATION

Secrétaire Général de l'Université

M. PRINEAU J.P.

Liste arrêtée le 21 Septembre 1971

L'Université Paul Sabatier déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats. (Délibération en date du 12 Mai 1891)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546614_0044

A MON EPOUSE

A MES PARENTS

A MES BEAUX PARENTS

En témoignage de mon affection
et de ma reconnaissance.

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A ARMAND ET MADAME SPELA POUR LEUR AIDE PRECIEUSE

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur GADRAT

Professeur de Clinique Médicale
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

Vous nous avez fait le grand honneur
de présider notre jury de thèse.

Veillez trouver ici l'assurance de
notre sincère gratitude et de notre profond
respect.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur MONNIER

Professeur d'Hygiène et Médecine Sociale

Médecin des Hôpitaux

Directeur de l'UER des Sciences Médicales Toulouse-Purpan

Nous avons pu apprécier la rigueur et la qualité de votre enseignement au cours de nos études.

Vous nous avez confié l'étude et la réalisation de ce travail.

Nous vous remercions de tout coeur pour l'accueil aimable que vous nous avez réservé et la confiance que vous nous avez accordée.

Monsieur Robert FEDOU

MCA de Médecine Interne (Purpan)

Médecin des Hôpitaux

Nous n'avons pas l'honneur de vous connaître personnellement mais vous nous faites le grand honneur d'accepter de juger ce travail.

Nous en sommes très fiers et nous vous exprimons respectueusement notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur RIBAÛT

Professeur de Pathologie Médicale
Médecin des Hôpitaux

Nous avons été votre élève et avons profité de votre précieux enseignement théorique et clinique.

Vous avez bien voulu faire partie de notre jury de thèse.

Veillez trouver ici le témoignage de notre fidèle attachement et de nos sincères remerciements.

Monsieur J.L. ALBAREDE

MCA de Pneumo-Phtisiologie
Médecin des Hôpitaux

Au cours de nos stages dans votre service nous avons admiré votre attitude empreinte de rigueur clinique, de générosité et d'humanité envers les malades.

Nous sommes très sensibles au grand honneur que vous nous faites en acceptant de siéger à notre jury de thèse.

Au Docteur PRIS

Chef de Clinique

Assistant des Hôpitaux

Vos conseils judicieux, votre compétence, votre dynamisme nous ont guidés tout au long de la réalisation de ce travail qui n'aurait pas vu le jour sans votre concours.

Nous avons été sensibles à cette aide spontanée véritable et efficace que vous nous avez apportée.

Permettez-nous de vous exprimer notre sincère gratitude.

Au Professeur MONROZIES

Professeur d'Accouchement et d'Obstétricie Sociale

Gynécologie accoucheur des Hôpitaux

Vous nous avez toujours soutenu au cours de nos moments pénibles.

Vous êtes pour nous un maître incomparable et bienveillant.

Veillez trouver ici l'assurance de notre très grande gratitude et notre profond respect.

S O M M A I R E

INTRODUCTION	1
I - LES BASES DU TRAITEMENT	2
A - PRINCIPES GENERAUX	2
B - LES PRODUITS UTILISES	3
1 - Les Corticoïdes	3
2 - La 6-Mercaptopurine	4
3 - Le Méthyl-Glyoxal-bis-Guanyl Hydrazone	4
4 - La Lytosine Arabinoside	5
C - METHODES DE DIAGNOSTIC ET DE TRAITEMENT	6
1 - Le diagnostic de la leucémie aiguë myélo- blastique	6
2 - Les critères de rémission	6
3 - Les produits utilisés : Mode d'administration et posologie	7
4 - La thérapeutique d'appoint	7
II - LES RESULTATS	9
A - RESULTATS GLOBAUX	9
B - REMISSIONS COMPLETES	10
C - REMISSIONS INCOMPLETES	10
D - LES ECHECS	11

III - ANALYSE DES RESULTATS ET COMMENTAIRES	13
A - INFLUENCE DE CERTAINES DONNEES SUR LE PRONOSTIC	13
1 - Influence d'un traitement antérieur	13
2 - Influence de la température	14
3 - Influence de l'âge des malades	14
4 - Influence du sexe	15
5 - Influence des plaquettes sanguines	15
6 - Influence du nombre des globules blancs et des leucoblastes	16
B - DUREE DE REMISSION ET SURVIE	17
a) Durée de rémission	18
b) Durée de survie	19
C - EFFETS TOXIQUES DE L'ASSOCIATION THERAPEUTIQUE	20
1 - Diminution des défenses naturelles : la tuber- culose	20
2 - Toxicité hépatique	20
3 - Tolérance digestive	20
4 - Les lésions bucco-pharyngées	20
5 - Les aplasies médullaires et leurs manifestations .	21
6 - L'anémie	24
7 - Les accidents hémorragiques	25
D - DIFFERENTS RESULTATS OBTENUS DANS L'INDUCTION DES LEUCEMIES AIGUES	26
1 - Le COAP	26
2 - La rubidomycine seule	27
3 - La daunorubicine et lytosine arabinoside	27
4 - Notre association	28
CONCLUSION	29
BIBLIOGRAPHIE	30

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Le traitement des leucémies aiguës myéloblastiques reste à l'heure actuelle très aléatoire : le pourcentage de rémissions complètes ne dépasse pas 55 % dans les meilleures séries, la médiane de survie restant aux environs de 12 mois.

Nous avons dépouillé les dossiers de malades traités en 1969 et 1970 dans la Clinique Médicale Sud pour leucémie aiguë myéloblastique par une association comprenant la prédnisone, le méthyl-glyoxal-bis, la cytosine arabinoside et la mercaptopurine.

Ce travail reprend les résultats obtenus et les confronte à ceux rapportés dans d'autres protocoles thérapeutiques.

I - LES BASES DU TRAITEMENT

I - LES BASES DU TRAITEMENT

A - PRINCIPES GENERAUX

La gravité toute particulière des leucémies aiguës myéloblastiques est une vérité tellement établie que certains ont pu se poser la question de savoir s'il fallait ou non traiter ces malades (6).

En effet, si le nombre de rémissions de longue durée des leucémies aiguës lymphoblastiques paraît s'allonger dans de nombreux pays (11-26), le pourcentage de rémission des leucémies aiguës myéloblastiques voisine 30 % pour la plupart des centres. L'existence de pourcentages à 50 % et plus, pose certainement le problème du recrutement des malades et de l'expression des résultats. Deux médicaments paraissent à l'heure actuelle devoir être placés au premier rang en raison de leur efficacité : la cytosine-arabine et la daunorubicine.

La gravité de ce type cytologique de leucémies aiguës tient à la difficulté que l'on a à provoquer une rémission complète.

Or, cette rémission complète ne paraît s'obtenir que dans la mesure où l'on passe par une phase d'aplasie médullaire complète (19). Il est possible que celle-ci soit consécutive à la sensibilité comparable des cellules myéloïdes normales et des myéloblastes aux cytostatiques utilisés. On comprend ainsi que les décès dans les premières semaines du traitement soient fréquents ; l'aplasie myéloïde thérapeutique en est la cause. Nous avons remarqué que de nombreux auteurs avaient tendance à éliminer ces malades des résultats finaux thérapeutiques (19-20) ce qui contribuait à grossir le pourcentage des rémissions qu'ils obtenaient. Bien entendu, dans notre revue nous avons gardé tous les malades dès qu'ils étaient entrés dans le protocole, quelle que soit la date de leur décès.

On a intérêt à utiliser des associations de produits qui doivent amener un pourcentage de rémission supérieur à celui obtenu par

l'utilisation isolée de chacun de produits qui doivent amener un pourcentage de rémission supérieur à celui obtenu par l'utilisation isolée de chacun de ces produits (22). Cette chimiothérapie a intérêt à être couplée à tous les grands moyens de réanimation hématologique :

- antibiothérapie à large spectre et transfusion de globules blancs de leucémie myéloïde chronique,
- prophylaxie des infections,
- transfusions de plaquettes,
- transfusion de globules rouges.

B - LES PRODUITS UTILISES

Ils ont été au nombre de 4 =

- corticoïdes
- 6-mercaptopurine
- cytosine-arabinoside
- méthyl-guanyl hydrazone

I - Les corticoïdes

Leur action dans les leucémies aiguës se situe à 2 niveaux :

- d'abord en améliorant l'état général des malades (stimulation de l'appétit, antipyrétiques, antiinflammatoires) mais c'est là un rôle qui va rapidement s'épuiser et on ne saurait les prescrire pour cette seule raison durant une trop longue période sous peine de voir apparaître des effets secondaires d'évolution fâcheuse (troubles digestifs, déminéralisation, diabète cortisonique, immuno dépression).

- ensuite en tant qu'agents antinéoplasiques ; les corticoïdes se montrent cependant peu actifs dans ce type de leucémie à l'inverse de l'effet qu'ils produisent dans les leucémies aiguës lymphoblastiques et des leucémies aiguës de l'enfant en général, quelque soit leur type cytologique. Leur mode d'action reste inexpliqué en ce qui concerne les effets cytostatiques. Ils sont utilisés dans un certain nombre de proto-

coles associant plusieurs chimiothérapies. C'est la raison pour laquelle nous avons été séduits par leur utilisation, à doses plus faibles que dans les leucémies aiguës lymphoblastiques.

2 - La 6-mercaptopurine (Purinethol ^{*})

Connue depuis 1952, c'est une substance analogue des bases puriques. Son emploi dans le traitement des leucémies aiguës est devenu très courant depuis les premières publications de Burchenal (10). Son effet aplasiant sur le tissu myéloïde se produit lentement (3 à 4 semaines). Il apparaît comme une des rares substances que l'on jugeait efficace jusqu'à ces dernières années dans le traitement des leucémies aiguës (4). Il a pu entraîner à lui seul 12 % de rémissions (2). Facilement maniable il se donne par la bouche à des doses avoisinant 2,5 mg/kg ou 90 mg/m².

3 - Le méthyl-glyoxal bis-guanyl-hydrazone (Méthyl-GAG ^{*})

Il s'agit d'un dérivé de synthèse dont le mode d'action à l'échelon cellulaire est mal connu.

Utilisé seul, il peut induire à lui seul 20 à 30 % de rémissions (28). Il peut s'injecter soit par voie intra-musculaire, soit par voie intra-veineuse en perfusion lente dans 250 cc de solution glucosée isotonique. Il est recommandé de faire prendre au malade une boisson très sucrée au milieu de la perfusion en raison d'une discrète action hypoglycémiante. L'action du médicament se produit très progressivement, après une période de latence, souvent après l'arrêt du traitement.

Parmi les accidents et incidents les plus fréquents, on relève des ulcérations bucco-pharyngées qui peuvent conduire à arrêter les injections ou à en diminuer le rythme. On a également signalé des éruptions erythémateuses disparaissant à l'arrêt du traitement.

Quant à l'insuffisance médullaire elle apparaît 2 à 5 semaines après la mise en route du traitement, ce qui contribue notablement à l'inefficacité partielle de ce médicament lorsqu'il est utilisé seul.

4 - La cytosine arabinose (Aracytine ^{*})

Il s'agit d'un antimitotique de la classe des antimétabolites : c'est en effet un analogue des pyrimidines (inhibition de la synthèse de la désoxycytidine). Découverte en 1951, elle a été utilisée pour la première fois par Talley (32) dans le traitement des leucémies aiguës.

La posologie et son mode d'administration restent encore à fixer avec précision. Le produit est en effet rapidement retrouvé dans les urines.

On a alors utilisé des perfusions prolongées, étalées sur 8 à 12 heures par jour en le mettant en solution dans des solutés isotoniques. Malheureusement, plus la durée des perfusions est longue, plus sévère apparaît la dépression médullaire. Aussi s'est-on orienté vers des modes d'administration différents : injections rapides voire directes.

A ce moment là, il semble que l'effet antitumoral soit moins net, en raison de la clearance élevée du produit qui soustrait très vite les cellules leucémiques à son action. Aussi s'oriente-t-on à l'heure actuelle vers une solution de compromis : la moitié de la dose quotidienne est administrée par voie intra veineuse directe, le reste est injecté lentement en 4 à 24 heures suivant les protocoles (12).

Dans cette série de malades, nous avons utilisé des injections prolongées sur une période de 4 heures par jour en 2 fois, à 12 heures d'intervalle. La posologie était de $40 \text{ mg/m}^2/\text{j}$. A l'heure actuelle, on utilise des posologies plus fortes (100 à $150 \text{ mg/m}^2/\text{j}$).

Parmi les incidents et accidents propres à ce produit, nous signalerons :

- * des manifestations d'intolérance digestive surtout lors des injections directes. Elles peuvent par leur intensité, amener à diminuer les doses.
- * des signes d'insuffisance myéloïde : souvent marqués, ils nous ont paru fréquents surtout en ce qui concerne la lignée rouge, souvent prolongés de plusieurs semaines après l'arrêt du traitement. Ils tiennent peut-être aux

effets qualitatifs souvent constatés sur la lignée érythroblastique (mégaloblastose) (13-32).

A elle seule, la cytosine arabinoside peut induire 15 à 25 % de rémissions (15). Il ne semble pas y avoir de résistance croisée entre la cytosine arabinoside, le purinéthol et le méthyl glyoxal bis.

C - METHODES DE DIAGNOSTIC ET DE TRAITEMENT

Nous avons mis en traitement par l'association de quatre cytostatiques (méthyl glyoxal biguonyle-hydrazone, 6 mercaptopurine, cytosine arabinoside et prednisone) dix-sept malades atteints de leucémie aiguë myéloblastique (L.A.M.).

1 - Le diagnostic de L.A.M. était porté sur les critères suivants :

- existence ou non du tableau clinique d'hémopathie aiguë.
- présence dans le sang et -ou- la moelle de plus de 25 % de leucoblastes. Leur appartenance à la lignée granuleuse est décidée après lecture d'une lame de sang et de moelle colorée par le May-Grünwald-Giemsa : il existe des granulations azurophiles dans le cytoplasme ou des bâtonnets d'Auer. Si cet examen n'est pas formel, nous exigeons la présence de critères cyto-chimiques effectués suivant les techniques décrites dans l'ouvrage de J.P. LEVY (29).
 - peroxydases fortement positives.
 - noir Soudan positif (gros grains).
 - P.A.S. négatif ou avec de petits grains.
 - estérases non spécifiques négatives.

2 - Les critères de rémission sont ceux utilisés par J.F. HOLLAND (23), et repris ultérieurement par l'ensemble des auteurs qui s'occupent de chimiothérapie des leucémies aiguës.

Ce sont essentiellement :

* Pour la rémission complète :

- Un état clinique normal
- L'absence de leucoblastes dans le sang et la moelle.
- Plaquettes > 100 000

- Un hématokrite $> 35\%$
- Des globules blancs $> 4\ 000 /\text{mm}^3$

* Pour la rémission incomplète :

- Amélioration clinique certaine
- mais :
 - . sans disparition de la leucoblastose,
 - . il peut persister une anémie qui nécessite des transfusions répétées,
 - . ou bien une hypoplasie médullaire globale qui va gêner la mise en route d'une chimiothérapie d'entretien.

Avant tout traitement, on vérifie l'absence de localisation méningée, et on injecte systématiquement 10 mg de METHOTREXATE * dans les espaces méningés.

3 - Les produits utilisés - Mode d'administration et posologie

- 1) Prednisone : $40\text{ mg}/\text{m}^2$ par jour (per os ou IV).
- 2) 6 Mercaptopurine : $100\text{ mg}/\text{m}^2$ (per os).
- 3) Méthyl-Glyoxal biguanyl hydrazone : $200\text{ mg}/\text{m}^2$ par voie IV tous les 2 jours. Le produit est injecté après mise en solution dans 250 cc de Sérum glucosé et passé en 2 heures ; un verre de lait sucré est absorbé au milieu de la perfusion pour éviter les effets hypoglycémisants.
- 4) Cytosine-Arabinoside : $30\text{ mg}/\text{m}^2$ par jour en solution dans 250 cc de glucose et passé en 4 heures.

4 - La thérapeutique d'appoint comprend :

- Des transfusions de globules rouges déplasmatisés.
- Une antibiothérapie.
- Des transfusions de concentrés plaquettaires (1 unité par 10 Kg de poids) sont effectuées s'il existe un risque hémorragique.
- Nous n'avons pas disposé de transfusion de leucocytes de LMC ni d'unité de soins stérile ou semi-stérile.

Par ailleurs le traitement d'entretien était assuré au cours des rémissions par l'association de Purinéthol* et de Méthotrexate* à dose variable selon le nombre de leucocytes par mm^3 .

II - LES RESULTATS

A - RESULTATS GLOBAUX

Les résultats d'ensemble sont portés sur le Tableau I.

Cas n°	Age	Sexe	LA	Tt Ant	T° Mx Mm	G B /mm ³	Bl.S %	Bl.M %	Plaq. /mm ³	Rémis- sion	Nbre de rémis- sion	Durée de la ré- mission	Survie globale (en mois)
1	73	M	LAM	Cérubidine	37°2	20 000	15%	76%	52 000	R C	1	+ de 15 mois	+ de 15
2	16	M	LAM		37°2	89 000	58%	90%	18 000	R C	2	4 mois	12
3	26	F	LAM		37°4 37°	9 000	85%	65%		R C	2	10 mois	+ de 17
4	38	M	LAM	Oncovin Endoxan	36°9	116 000	92%	moelle déserte		R C	2	3 mois	+ de 12
5	46	F	LAM	Cérubidine	37°9 36°8	20 000	7%	44,2	140 000	R C	2	5 mois	+ de 12
6	48	M	LAM	Cérubidine	38°6 37°2	3 000	0%	60%	150 000	R I	2	1 mois	19
7	56	F	LAM	Nilevar	38°5 37°8	6 800	11%	57%	38 000	R I	1	5 mois	7
8	64	F	LAM	Cérubidine Leucocristine (asparaginase)	38°5 37°8 36°4	8 200	42%	81%	16 200	R I	1	1 mois	7
9	25	F	LAL			7 000	93%	94%	39 000	ECHEC			11
10	78	F	LAM		39°4 36°4	40 000	74%	55%	5 000	ECHEC			4
11	52	M	LAM	Cérubidine	37°6 39°8 39°	25 000	71%	76%	12 400	ECHEC			2
12	55	M	LAM			3 000	73%	75%	85 000	ECHEC			15
13	31	F	LAM		40° 39°	200	70%	24%	3 000	ECHEC			2
14	60	F	LAM	Cérubidine	39° 38° 38°5	4 000	56%	90%	9 000	ECHEC			1,5
15	61	F	LAM		37°8	169 000		95%	10 400	ECHEC			1,5
16	34	M	LAM		40° 40°5	9 000	14%	50%	16 000	ECHEC			21 jours
17	62	M	LAM		39° 38°5	170 000	99%	98%	7 000	ECHEC			1 mois

Tableau I : Observations de leucémies aiguës myéloblastiques traitées par l'association à la prednisonne de méthyl glyoxal bis, cytosine arabinoside et mercaptopurine.

Ce tableau donne une vue synthétique de l'état des malades avant leur traitement avec les différents paramètres que nous étudierons, et les résultats obtenus.

B - REMISSIONS COMPLETES (5 malades)

La diminution du nombre de leucoblastes sanguins et médullaires, a commencé au bout de quelques jours de traitement, et s'est poursuivie pendant une à deux semaines après l'arrêt du traitement d'attaque de la leucémie aiguë. On peut donc constater un effet rémanant de cette thérapeutique.

Les durées de rémission ont été de 3, 4, 5, 10 et plus de 15 mois, respectivement pour chaque malade. Nous avons perdu de vue le cas n°1 qui, à 73 ans était toujours en vie quinze mois après le début de sa première rémission.

Au cours de la deuxième crise, le même traitement a donné les résultats suivants :

- malades n° 3 et 4 : rémission complète (1 mois et 2 mois)
- malades n° 2 et 5 : rémission incomplète (2 mois et 3 mois)

Au cours du traitement de la 3ème poussée, aucun malade n'a réagi favorablement et tous sont décédés. Signalons aussi que les malades n° 2, 4, 5 avaient déjà subi une chimiothérapie différente de la nôtre n'ayant pas abouti à une rémission.

C - REMISSIONS INCOMPLETES (3 malades)

Il s'agit des cas n° 6, 7, 8

* Cas n° 6 : Il s'agit d'un malade présentant une rechute de la leucémie aiguë, après une rémission de douze mois, obtenue avec la Cérubidine seule. Dans un premier temps, l'état général est redevenu normal, mais une aplasie médullaire a provoqué l'arrêt du traitement. Lors de la deuxième salve, nous avons constaté une disparition de la leucoblastose périphéri-

que, mais il n'a pas été possible de réduire le pourcentage de leucoblastes médullaires au-dessous de 18 %. La rémission a duré un mois. Ensuite, une poussée aiguë terminale est apparue.

* Cas n° 7 : Il s'agit d'un cas particulier de myélose idiopathique aplasique traitée avec succès par NILEVAR* pendant onze mois, laps de temps au bout duquel sont apparus les premiers leucoblastes dans la moelle. On a alors identifié une leucémie aiguë myéloblastique et la malade a été mise sous traitement spécifique.

Le résultat obtenu ne fut pas très bon, car si l'on constata une amélioration clinique avec une complète disparition des leucoblastes circulants, il y eut persistance de l'anémie et du purpura nécessitant de nombreuses transfusions sanguines. La rémission fut cependant assez longue, de l'ordre de cinq mois. Au cours de la deuxième rechute, il y a eu résistance au traitement. Le malade est mort dans un tableau d'hémorragies diffuses avec thrombopénie aiguë.

* Cas n° 8 : Chez cette malade âgée, anémique et en très mauvais état général au départ, le traitement a permis d'obtenir une très nette amélioration clinique avec disparition des leucoblastes sanguins. Cependant, malgré de nombreuses transfusions de globules rouges, l'anémie et la thrombopénie ont persisté. Cette rémission incomplète a duré un mois et demi. La malade est décédée dans un tableau d'anémie terminale due à une poussée aiguë de la maladie.

D - LES ECHECS

Ceux-ci sont au nombre de neuf, parmi lesquels figure une leucémie aiguë lymphoblastique (cas n° 9). Dans ce cas particulier, la maladie s'est avérée résistante aux traitements habituels de leucémies aiguës lymphoblastiques, aussi a-t-on essayé en dernier recours la nouvelle chimiothérapie. Celle-ci a induit une aplasie irréversible et la malade est décédée dans un tableau d'hémorragies diffuses avec nécrose péri-orbitaire.

Tous les autres malades (10 - 11 - 12 - 13 - 14 - 15 - 16 - 17) étaient atteints de leucémie aiguë myéloblastique.

Deux fois les malades sont morts dans un tableau de fibrinolyse (cas n° 10 et 17) la malade n° 10 était déjà en fibrinolyse avant le traitement ; elle est décédée quinze jours après le début de celui-ci. Le cas n° 17 était celui d'un malade avec anémie importante au début du traitement, chez lequel l'aplasie a été irréversible. Il est mort vingt jours après le début.

Dans deux cas (n° 11 et 12) on a constaté la disparition de tous les leucoblastes circulants et médullaires mais une septicémie a emporté les deux malades avant la complète régénération de la moelle.

Quatre fois (13 - 14 - 15 - 16) la chimiothérapie n'a pu empêcher la prolifération des éléments malins qui, entraînant une pancytopénie globale, a provoqué la mort des malades 13 - 14 - 15 par hémorragies cataclysmiques. Le malade n° 16 est décédé d'insuffisance rénale aiguë en anurie.

III - ANALYSE DES RESULTATS

ET

COMMENTAIRES

III - ANALYSE DES RESULTATS ET COMMENTAIRES

A - INFLUENCE DE CERTAINES DONNEES SUR LE PRONOSTIC

1° - Influence d'un traitement antérieur

	Malades ayant subi un traitement antérieur	Malades n'ayant subi aucun traitement antérieur
Rémission complète	3	2
Rémission incomplète ...	2	1
Echecs	2	7
TOTAL.....	7	10

Dans le groupe des huit malades en rémission complète ou incomplète, cinq avaient été traités au préalable par une chimiothérapie différente de la nôtre. Trois n'avaient jamais été traités.

Dans les échecs, le pourcentage est inversé et, sur neuf malades, sept n'avaient jamais été traités.

Il semblerait en regardant ce tableau, que les résultats soient plus favorables lorsque les malades ont déjà subi un premier traitement. Mais en réalité, c'est l'évolution plus lente de la leucémie qui a, seule, permis l'essai de plusieurs thérapeutiques successives, dont la nôtre qui s'est révélée efficace.

2° - Influence de la température sur le pourcentage de rémission

	Température avant le traitement			
	37-37°5	37°5-38	38-38°5	38°5 et plus
Rémissions complètes	4	1	0	0
Rémissions incomplètes	0	0	3	0
Echecs	0	2	0	7

Malgré le nombre restreint de malades étudiés dans cette série, il semble que la présence de fièvre avant le traitement soit un facteur péjoratif certain. Il suffit de regarder le tableau ci-dessus, pour s'en rendre compte. Sur les cinq rémissions complètes, on note un seul cas avec un très léger fébricule inférieur à 38°.

Par contre, sur neuf échecs, sept malades présentaient une fièvre supérieure à 38°5. Dans notre tableau, les rémissions incomplètes se rapprochent des échecs, car tous les malades étaient fébriles et compris entre 38° et 38°5.

3 - Influence de l'âge des malades

	Tranches d'âge				
	15-20	20-30	30-50	50-60	60-70
Rémissions complètes	1	1	2	0	1
Rémissions incomplètes	0	0	1	1	1
Echecs	0	1	2	2	4

Il ressort de ce tableau que, sur cinq malades induits en rémission complète, quatre avaient moins de cinquante ans et que, sur neuf échecs, six malades dépassaient la cinquantaine. Sur les trois

malades chez lesquels a été induite une rémission incomplète, deux dépassaient la cinquantaine.

Il est évident que le petit nombre de cas ne nous permet pas de nous prononcer formellement, mais enfin, il semble que dans le cadre de notre étude, on puisse tenir compte de l'âge pour essayer d'établir les bases d'un pronostic.

4 - Influence du sexe

	Sexe masculin	Sexe féminin
Rémissions complètes	3	2
Rémissions incomplètes	1	2
Echecs	4	5
TOTAL	8	9

Dans le lot étudié, il y a autant d'hommes que de femmes à un près.

En regardant le tableau, on s'aperçoit que le sexe n'intervient pas en ce qui concerne la survenue ou non d'une rémission.

5 - Nombre de Plaquettes sanguines

Le tableau suivant nous montre la relation qu'il peut y avoir entre le nombre initial des plaquettes et le résultat obtenu.

Nombre Initial de Plaquettes	20 000/mm ³	20 000/mm ³
Rémission complète	1	4
Rémission incomplète	1	2
Echecs	7	2

Sur les neuf malades qui avaient moins de 20 000 plaquettes par mm³, il y a eu sept échecs, sur les huit qui avaient plus de 20 000 plaquettes, quatre ont bénéficié d'une rémission complète, deux ont eu une rémission incomplète.

Là aussi, il semble qu'il existe un rapport entre la possibilité d'obtenir une rémission complète et le nombre des plaquettes avant le traitement.

6 - Influence du nombre des globules blancs et des leucoblastes

a) Les globules blancs circulants

Nous n'avons pas trouvé de corrélation entre le nombre initial de globules blancs et la survenue d'une rémission. En effet, si dans quatre cas de rémission complète il y avait une hyperleucocytose supérieure à 10 000/mm³, par contre dans les neuf échecs, quatre cas dépassaient 10 000 GB/mm³ et cinq étaient inférieurs à 10 000/mm³.

De même, le pourcentage des leucoblastes sanguins semble être indifférent.

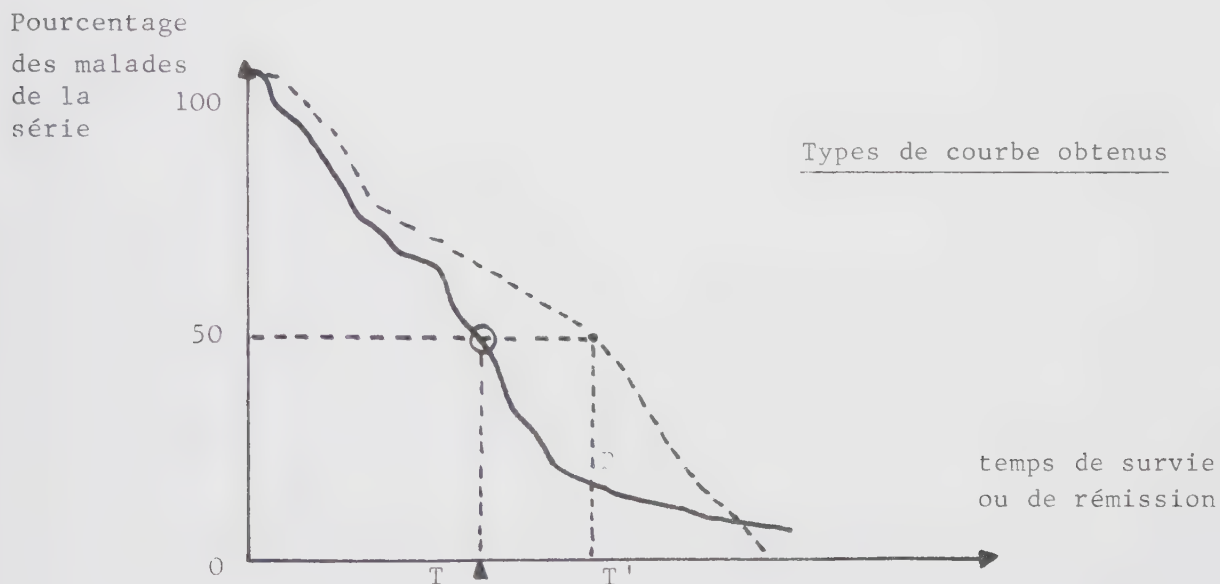
b) La leucoblastose médullaire

Avec des pourcentages de leucoblastes médullaires sensiblement égaux, nous avons constaté indifféremment de rémissions complètes, de rémissions incomplètes ou des échecs. Si les souches cellulaires sont sensibles au traitement, un fort pourcentage n'est pas un obstacle à leur disparition ; par contre, en cas de résistance à la thérapeutique, un faible pourcentage de cellules s'oppose à une rémission.

B - DUREE DE REMISSION ET SURVIE

Lorsqu'on veut juger de l'efficacité d'un traitement, on ne peut valablement s'intéresser à la durée maximale de survie, ni même à la durée maximale de la rémission car il y a toujours eu des leucémies aiguës prolongées et l'on pourrait attribuer à un traitement une longue survie qui ne serait due qu'au propre génie évolutif de la maladie.

On s'intéresse donc à la Médiane de Survie ou de rémission de 50 % des malades de la série mesurée par le segment OT sur la courbe.

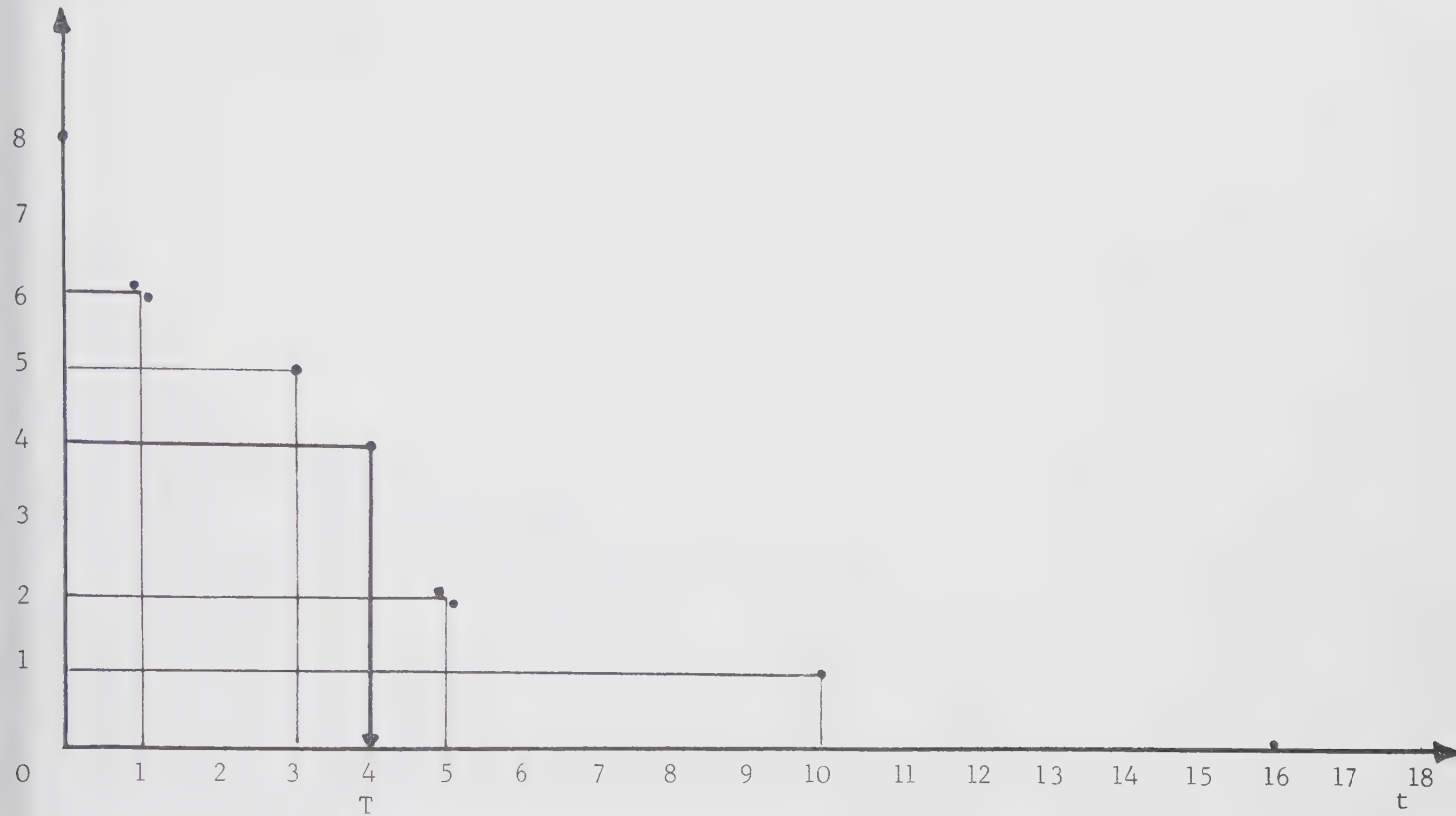


Ce type de courbe possède souvent ici en P un point d'inflexion qui correspond aux bons et aux mauvais cas spontanés. Ce qui se passe à droite de P intervient peu dans l'appréciation du protocole, lequel s'efforcera de modifier la pente moyenne de la première partie de la courbe.

Par exemple, la courbe en pointillés est plus favorable que la courbe en trait plein qui se prolonge pourtant plus loin sur l'axe du temps.

a) Durée de rémission

nombre de malades
restant en rémission à partir du temps $T = 0$



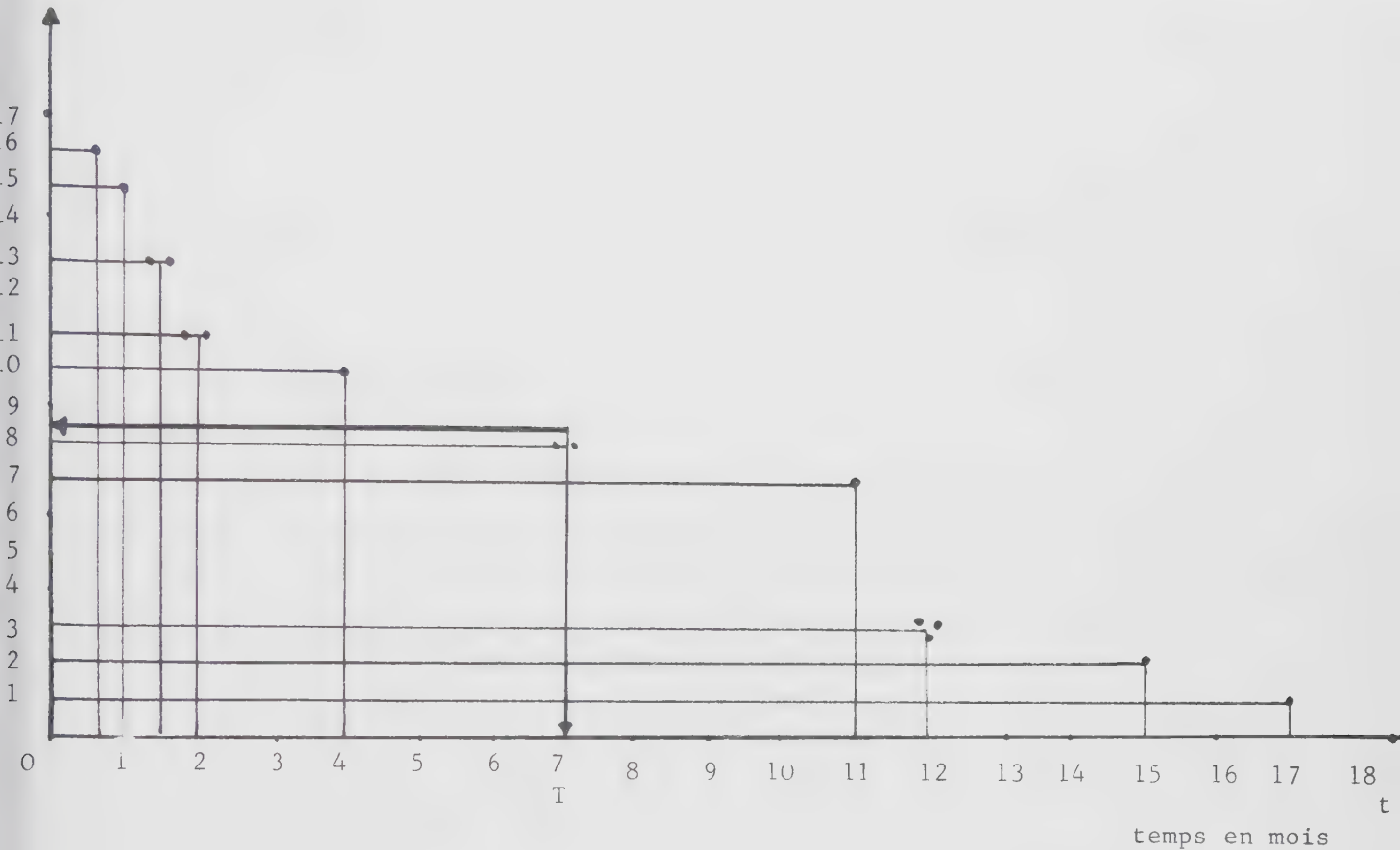
temps de rémis-
sion ou de survie

Nous avons inclus dans cette série les rémissions complètes
et incomplètes, ce qui porte le total des malades au nombre de huit.

La médiane de la durée de rémission complète et incomplète
est donnée par le segment OT qui est de quatre mois environ.

b) Durée de Survie

nombre de malades restant en vie
à partir du temps $T = 0$



Dans notre série de dix-sept malades, nous constatons que la médiane de la durée de survie est de sept mois environ.

Le point P, point d'inflexion de la courbe, est situé à douze mois de survie. Nous pouvons penser que les malades situés à droite du point P correspondent à de "bons" cas spontanés, et que ceux qui sont situés à gauche ont été prolongés par la chimiothérapie.

C - EFFETS TOXIQUES DE L'ASSOCIATION THERAPEUTIQUE

1 - Diminution des défenses naturelles : La Tuberculose

Trois malades ont été atteints de tuberculose dans notre série. On note en effet deux miliaires pulmonaires dont une terminale, et une miliaire hépatique, toutes trois découvertes plusieurs semaines après le début de la chimiothérapie.

Deux ont fort bien réagi à un traitement antibacillaire ; la survie de ces deux malades a été longue (17 mois et 15 mois).

2 - La toxicité hépatique

Elle s'est traduite par un ictère chez deux malades en début de traitement, l'un hémolytique et rétentionnel, l'autre rétentionnel pur. Leur évolution a été bonne, le premier ayant été mis en rémission complète et le second en rémission incomplète. Nous ne possédons pour aucun de ces malades de documents histologiques.

3 - La tolérance digestive

Elle paraît être satisfaisante. Quelques nausées et vomissements sont apparus lors des perfusions de cytosine arabinoside.

4 - Les lésions bucco-pharyngées

Au nombre de trois (du moins, celles qui nous semblent induites par le traitement), ne revêtent jamais un caractère alarmant. Il s'agit toujours de lésions à l'emporte pièce du voile du palais, douloureuses, peu hémorragiques, souvent surinfectées.

5 - Les aplasies médullaires et leurs manifestations

La survenue d'une aplasie médullaire et ses corollaires

- l'anémie
- le syndrome infectieux par neutropénie
- le syndrome hémorragique par thrombopénie

Il reste la pierre d'achoppement de toute thérapeutique des leucémies aiguës myéloblastiques.

a) Nombre d'aplasies après traitement et causes de décès

cas n° :

- * 1 1 traitement : 1 aplasie réversible. Non encore décédé.
- * 2 3 traitements : 3 aplasies, 2 guéris. 1 irréversible, survenues les 15 et 13e jours après la fin des 1er et 2ème traitements et à la fin du 3ème traitement.
- * 3 3 traitements : 1 pancytopénie réversible, survenue 4 jours après le 1er traitement.
Cause de décès : - infection à 40°5
.....
- thrombopénie à 4 600 à la fin du 3ème traitement.
- * 4 3 traitements : 2 pancytopénies réversibles. Survenues 5 et 10 jours après le 1er et 2ème traitements.
Cause de décès : septicémie.
.....
- * 5 3 traitements : 2 aplasies, 1 guérie, 1 irréversible. Survenues à la fin du 1er traitement (pancytopénie avec moelle quasi déserte), et deux mois après la fin du 2ème traitement.
- * 6 3 traitements : 1 pancytopénie irréversible. Survenue à la fin du 3ème traitement.
Cause de décès : - infection 39°
.....
- thrombopénie à 6 000.

- * 7 2 traitements : pas de pancytopenie.
Cause de décès : - infection T° à 39°
.....
- méthrorragies (thrombopénie à 5 000) à la
fin du 2ème traitement.
- * 8 1 traitement : 1 pancytopenie réversible.
Survenue 10 jours après la fin du traitement.
Cause de décès : infection 45 jours après la fin du traitement.
.....
- * 9 1 traitement : la moelle était en aplasie avant le traitement.
Cause de décès : hémorragies en thrombopénie 6 jours après la
.....
fin du traitement.
- * 10 1 traitement : 1 pancytopenie terminale.
Survenue 6 jours après la fin du traitement.
Cause de décès : fibrinolyse (thrombopénie à 4 000)
.....
- * 11 1 traitement : 1 pancytopenie irréversible.
Survenue 5 jours après la fin du traitement.
Cause de décès : septicémie. Bacillose très probable.
.....
- * 12 1 traitement : pas de pancytopenie.
Cause décès : infection.
.....
- * 13 1 traitement : pancytopenie avant et après le traitement.
Cause de décès : syndrome hémorragique et infectieux.
.....
- * 14 1 traitement : pas de pancytopenie
Cause de décès : hémorragie
.....
- * 15 1 traitement : pas de pancytopenie.
Cause de décès : syndrome infectieux (à perfringens) et
.....
hémorragique.
Anurie.
Survenu une semaine après la fin du traitement.
- * 16 1 traitement : pas de pancytopenie.
Cause de décès : syndrome infectieux et hémorragique.
.....

- * 17 1 traitement : aplasie médullaire avant et après le traitement.
Cause de décès : infection 10 jours après la fin du traitement.
.....

B) En conclusion

17 malades ont subi 29 cures de chimiothérapie.

On compte 13 aplasies induites par ces 29 traitements, qui se répartissent en :

- 8 aplasies réversibles
- 5 aplasies irréversibles

Les aplasies réversibles sont toutes survenues entre le 5ème et le 15ème jour après la fin du traitement.

Les aplasies irréversibles sont toutes survenues soit avant la fin du traitement, soit dans les 5 jours qui suivent son arrêt.

Trois malades étaient en aplasie avant et après le traitement.

Causes de mort :
=====

- Syndrome infectieux ou septicémie : 5
- Syndrome infectieux et hémorragique : 11

NOUS SOULIGNONS QUE TOUS LES MALADES QUI ONT EU UNE REMISSION VRAIE SONT PASSES PAR UNE PHASE D'APLASIE MEDULLAIRE TRANSITOIRE.

6 - L'Anémie

Cas N°	Nombre de globules rouges avant le 1er traitement	Existence ou non d'anémie post- thérapeutique	Durée de cette anémie	Nombre de trans- fusions au lit du malade (200cc)
1	3 M	OUI	1 mois	20
2	3	OUI	1 mois	15
3	3,7	OUI	2 mois	25
4	1,7	OUI	3 semaines	10
5	3,6	OUI	3 semaines	9
6	4,9	OUI	1 semaine	8
7	2,4	OUI	2 semaines	9
8	2,4	OUI	3 mois +	19
9	4,9	OUI	2 semaines +	
10	2,5	OUI	1 mois +	11
11	3,3	OUI	1,5 mois	20
12	4,4	OUI	5 semaines	7
13	3,5	OUI	2 semaines +	9
14	4,5	OUI	1 semaine	6
15	2,6	OUI	2 semaines +	4
16	2,9	OUI	2 semaines +	21
17	3,5	OUI	2 semaines +	9

Tous les malades de la série étaient anémiés à la fin du traitement, et le plus souvent de façon importante entre 1,5 Million de G.R./mm³ et 3 Millions de G.R./mm³.

Les cas les plus démonstratifs sont ceux où le nombre de globules rouges est relativement élevé au départ (cas n° 3, 5, 11, 13, 6, 9, 12, 14, 17). Tous reçoivent un nombre important de transfusions de globules rouges déplasmatisés proportionnel à l'intensité et à la durée de l'anémie. Dans la série énumérée ci-dessus, trois sont morts sans que le nombre de G.R./mm³ soit remonté à un chiffre normal ou sub-normal.

7 - Les Accidents Hémorragiques

Malade n°	Traitement n°	Plaquettes avant	Plaquettes après	Réversibilité ou non
1	1	17 000	3 400	Réversible
2	1	26 000	22 000	Réversible
	2	70 000	18 400	Réversible
	3	5 500	4 600	Décès
3	1	19 200	5 800	Réversible
	2	201 000	7 500	Réversible
	3	6 400	4 600	Décès
4	1	35 000	16 000	Réversible
	2	192 000	7 000	Réversible
	3	27 000	10 000	Décès
5	1	180 000	31 000	Réversible
	2	30 000	50 000	Réversible
	3	38 400	3 600	Décès
6	1	115 000	5 600	Réversible
	2	108 000	4 300	Réversible
	3	125 000	3 700	Réversible
	4	140 000	106 000	Réversible
	5	11 200	6 000	Décès
7	1	38 000	8 000	Réversible
	2	12 000	5 000	Décès
8	1	5 600	4 400	Réversible
9	1	39 000	27 000	Décès
10	1	5 000	6 600	Décès
11	1	12 400	3 000	Décès
12	1	40 000	27 000	Décès
13	1	8 000	6 400	Décès
14	1	17 000 (en fibrino- lyse)	4 000 (en fibrino- lyse)	Décès
15	1	10 400	5 000	Décès
16	1	300 000	4 000	Décès
17	1	27 000	9 000	Décès

Ce tableau nous montre que tous les traitements sans exception, ont entraîné une thrombopénie très sévère, de l'ordre de 5 000 plaquettes/mm³ dans les trois quart des cas.

Cependant, malgré son intensité, la thrombopénie s'est avérée réversible quinze fois sur vingt-neuf, ce qui correspond à des rémissions complètes ou incomplètes.

Dans les cas de décès, le syndrome hémorragique est accompagné dans la plupart des cas d'un syndrome infectieux fébrile dû à la neutropénie.

D - DIFFERENTS RESULTATS OBTENUS DANS L'INDUCTION DES REMISSIONS DES

LEUCEMIES AIGUES

Il semble que les modifications essentielles dans la durée de survie des leucémies aiguës ont été le fait de l'introduction dans l'arsenal thérapeutique de la daunorubicine et de la cytosine arabinoside.

Nous citerons 4 grands protocoles de chimiothérapie utilisée à l'heure actuelle.

1 - L'un des plus élaborés est dénommé COAP en raison de l'utilisation de 4 produits :

C = Cytosan * = cyclophosphamide
O = Oncovin * = leucocristine
A = Aracytine* = cytosine arabinoside
P = Prednisone

Il a été proposé par Bodey (5) en 1970 avec des résultats extrêmement intéressants puisque la durée médiane de la rémission dépasse 12 mois ; un taux de 53 % de rémission est obtenu dans cette série.

La posologie du traitement était la suivante :

- cyclophosphamide 120 mg/m² par injection intra-veineuse rapide 4 jours toutes les 2 semaines.

- cytosine arabinoside 120 mg/m² par voie intra-veineuse rapide 4 jours toutes les 2 semaines.
- leurocristine : 2 mg au début de chaque cure.
- prednisone : 50 mg, 4 fois par jour durant les 4 jours de chaque cure.

Les effets toxiques de ce protocole paraissent discrets puisque la myélosuppression a été aux dires des auteurs, modérée et peu sévère.

2 - La rubidomycine seule à la dose de 2 mg/kg/j par voie intra-veineuse 2 à 4 jours de suite tous les 7 à 10 jours, a donné dans les mains de Jean Bernard et son équipe (8) plus de 55 % de rémission. Il faut dire cependant que cette fréquence est loin d'être atteinte par d'autres équipes et en particulier dans le groupe coopérateur de l'O.E.R.T.C. (27) qui, à la même époque, avec semble-t-il les mêmes moyens de réanimation ne retrouvent que 25 % de rémission. Au passif de ce médicament, il faut signaler les aplasies souvent graves et irréversibles ainsi que la toxicité pour le myocarde.

3 - Le troisième protocole des plus efficaces dans le traitement des leucémies aiguës myéloblastiques, a été publié par Crowther (14). Le taux de rémission atteint ici 60 % avec des médianes de rémission qui dépassent 12 mois. Ce protocole comprend l'injection de :

- daunorubicine à la dose de 1,5 mg/kg en 1 fois un seul jour.
- cytosine arabinoside à la dose de 2 mg/kg/j, 5 jours de suite (injection rapide).

Chaque cure est séparée par un intervalle de 5 jours.

Les phases d'aplasie myéloïde ont été rares et surtout peu profondes, accessibles aux moyens de réanimation hématologique habituels.

Les mêmes auteurs obtiendraient à l'heure actuelle un taux de rémission supérieur à 65 % en associant la thio-guanine et la cytosine arabinoside.

4 - Enfin, le dernier protocole a été celui que nous apportons dans ce travail pour la première fois par M. WEIL (34). Ils ont obtenu le même pourcentage que nous soit 33 %. Cet auteur avait signalé la bonne tolérance du protocole utilisé, ce qui nous avait paru séduisant. Il ne nous est pas possible de comparer les médianes des durées de rémission en raison de la publication de leur travail avant le décès de tous les malades qui étaient entrés dans ce protocole.

CONCLUSION

Il est certain que l'association d'agents chimiothérapiques dans le traitement des affections malignes, s'est révélé supérieur à l'utilisation isolée de chacun de ces produits (19).

Cette constatation a conduit à utiliser des protocoles associant des médicaments d'action cytostatique s'exerçant à différents niveaux du cycle cellulaire, pouvant donc combiner leurs effets, mais en espérant ainsi ne pas majorer leur toxicité.

L'association dont nous rapportons ici les effets n'a pas modifié de façon importante les résultats du traitement de la leucémie aiguë myéloblastique. Ils sont sensiblement supérieurs à ceux obtenus par l'utilisation de la mercaptopurine ou de la cytosine-arabinoside seule. Mais ils restent très inférieurs à ceux que nous obtenons à l'heure actuelle avec l'association de cytosine arabinoside et de daunorubicine.

Néanmoins, l'utilisation de cette association nous a familiarisé avec les chimiothérapies lourdes des leucémies aiguës myéloblastiques : le caractère délicat de leur maniement, la prévention et le traitement des surinfections et de l'hémorragie restent pour l'instant la pierre d'achoppement de la rémission des leucémies aiguës myéloblastiques.

Vu et permis d'imprimer
TOULOUSE, le 22/1/1973

Le Président de l'Université
Paul Sabatier

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - BAILEY C.C., GEARY C.G., ISRAELS M.C.G., WHITTAKER J.A., BROWN M.J.,
WEATHERHALL O.J.
Cytosine arabinoside and the treatment of acute myeloblastic
leukaemia.
The Lancet 1971, 1, 1268.
- 2 - BERNARD J.
Etude de la rémission complète des leucémies aiguës (analyse de
300 observations).
Nouv. Rev. Fr. d'Hématol 1964, 4, 11-14.
- 3 - BERNARD J., BOIRON M., JACQUILLAT Cl. WEIL M. et NAJEAN Y.
Un nouvel agent actif dans le traitement des leucémies aiguës : la
cytosine arabinoside.
Presse Méd. 1966, 74, 799.
- 4 - BERNARD J. et SELIGMA N.M.
Le traitement des leucoses par la 6-mercaptopurine.
Sem. Hop. Paris 1954, 30, 2971.
- 5 - BODEY G.P., RODRIGUEZ V., WHITECAR J.P., HART J. et FREIREICH E.J.
The treatment for acute leukemia in adults in "Leukemia-Lymphoma".
Ed. by Year book medical publisher Chicago (1970) p.333.
- 6 - BOGGS D.R., WINTROBE M.M. and CART WRIGHT G.E.
To treat or not to treat acute granulocytic leukemia.
Arch. Int. Med. 1969, 123, 568.

- 7 - BOIRON M., JACQUILLAT Cl., WEIL M. and BERNARD J.
Combination of methyl glyoxal bis (guanyhydrazone) and 6-mercapto-
purine in acute granulocytic leukemia.
Cancer Chemother. Repts 1965, 45, 69.
- 8 - BOIRON M., JACQUILLAT Cl., WEIL M., THOMAL M. et BERNARD J.
Traitement des leucémies aiguës granulocytaires par la rubidomycine.
Path. Biol. 1967, 15, 921.
- 9 - BUCHANAL J.G.
Cytosine arabinoside therapy for acute myeloïd leukemia in adults.
New Zealand Med. J. 1971, 74, 153.
- 10 - BURCHENAL J.H.
The treatment of leukemias.
Bull. N.Y. Acad. Med 1954, 30, 429.
- 11 - BURCHENAL J.H.
Long-terms survivors in acute leukemia.
Recent results in cancer research 1970, 30, 167.
- 12 - BURKE P.J., SERPICK A.A., CARBONE P.P. and TARR N.
A clinical evaluation of dose and schedule of administration of
cytosine arabinoside.
Cancer Res. 1968, 28, 274.
- 13 - CHAN B.W.B.
The effect of cytosine arabinoside on nucleic acid synthesis in
normal and leukemia human leucocytes in vitro.
Acta Haemat 1969, 41, 321.

- 14 - CROWTHER D., BATEMAN C.J.T., VARTAN C.P., WHITS HOUSE J.M.A.,
MALPAS J.S., HAMILTON FAIRLEY G. and BODLEY SCOTT R.
Combination chemotherapy using L-asparaginase daunorubicine and
cytosine arabinoside in the treatment of adults with acute myelo-
genous leukemia.
Brit. Med. J. 1970, 2, 513.
- 15 - ELLISON R.R. and al.
Arabinosyl cytosine : a useful agent in the treatment of acute
leukemia in adults.
Blood 1968, 32, 507.
- 16 - EYRE H.J., GOLDSTEIN I.M., PERRY S. and GRAW R.G.
Leukocyte transfusions : fonction of transfused granulo cytes
from donors with chronic myelocytic leukemia.
Blood 1970, 36, 432.
- 17 - FAIRBANKS V.F., SHANBROM E., STEINFELD J.L. and BEUTLER E.
Prolonged remissions in acute myelocytic leukemia in adults.
JAMA 1968, 204, 574.
- 18 - FREI E., BICKERS J.N., HENLETTG J.S., LANE M., LEARY N.V. and
TALLEY R.W.
Dose schedule and antitumor studies of arabinosyl cytosine.
Cancer Res. 1969, 29, 1325.
- 19 - FREIREICH E.J., BODEY G.P., HART S., RODRIGUEZ V., WHITECAR J.P.
and FREI E. III
Remission induction in adults with acute myelogenous leukemia.
Recent results in cancer research 1970, 30, 85.

- 20 - HART J.S., SHIRAKAWA S., TRUJILLO J. and FREI E.
The Mechanism of induction of complete remission in acute myeloblastic leukemia in man.
Cancer Research 1969, 29, 2300.
- 21 - HENDERSON E.S.
Treatment of acute leukemia.
Sem. Hemat. 1969, 6, 271.
- 22 - HENDERSON E.S. and SAMAHA R.J.
Evidence that drugs in multiple combinations have materially advanced the treatment of human malignancies.
Cancer research 1969, 29, 2272.
- 23 - HOLLAND J.F., FREI E.T. and BURCHENAL J.H.
Criteria for remission in acute leukemia.
Proc: 6 th Congress Int. Soc. Hematol. Boston 1956
Grune and Stratton Edit. New-York - 1958.
- 24 - JACQUILLAT Cl.
Traitement des leucémies aiguës.
Cahiers Coll. Med. 1968, 9, 435.
- 25 - JACQUILLAT Cl., et coll.
Les très longues rémissions complètes des leucémies aiguës ;
à propos de 65 observations dont la durée de rémission a dépassé
4 ans.
Press Med. 1970, 78, 253.
- 26 - JACQUILLAT Cl. et WEIL M.
Traitement des leucémies aiguës.
Gaz. Méd. de France 1971, 78, 3047.

- 27 - Leukemia and hematosarcoma cooperative study of the OERTC
Rubidomycin (or daunomycin) : a clinical evaluation.
Advances in the treatment of acute blastic leukemia by Springer
Verlag-Berlin - 1970.
- 28 - LEVIN R.H., HENDERSON E., KARON M. and FREIREICH E.J.
Treatment of acute leukemia with methyl glyoxal bis guanyldrazone.
Clin. Pharm. Ther. 1965, 6, 31.
- 29 - LEVY J.P. et LORTHOLARY.
Cytologie Pratique du sang et des organes Hématopoiétiques.
Editions DOAIN, Paris, 1966.
- 30 - REGELSON W. and HOLLAND J.F.
Initial clinical study of parenteral methyl glyoxal bis (guanyl-
hydrazone) diacetate.
Cancer chemother. Repts. 1961, 11, 81.
- 31 - SPIERS A.S.D.
Chemotherapy of acute leukemia.
Clinics in Haematol 1972, 1, 127.
- 32 - TALLEY R.W. and VAITKEVICIUS V.K.
Megaloblastosis produced by a cytosine antagonist I- beta -D-
arabinofuranosylcytosine.
Blood 1963, 21, 352.
- 33 - TOGHILL P.J., REYRIE D.R., TANNA M.K. and TATTERSALL R.B.
Induction of remission in myeloblastic and monoblastic leukemia
in adults with rubidomycin.
Acta Haemat 1971, 46, 65.

34 - WEIL M., JACQUILLAT Cl., BOIRON M. et BERNARD J.

Combination of arabinosyl cytosine, methyl glyoxal bis
6-Mercaptopurine and prednisone in the treatment of acute
myelocytic leukemia.

Europ J. Cancer.

